

**Composite cellulose nitrate membrane on polyester support**

Patent Number: ☐ US5628960  
Publication date: 1997-05-13  
Inventor(s): BEER HANS (DE); FROESE KLAUS (DE)  
Applicant(s):: SARTORIUS GMBH (DE)  
Requested Patent: ☐ DE4438381  
Application Number: US19950527378 19950913  
Priority Number(s): DE19944438381 19941027  
IPC Classification: B01D39/14  
EC Classification: B29C41/00B, B32B23/08, G01N31/22  
Equivalents:

---

**Abstract**

---

There is disclosed a composite isotropic cellulose nitrate membrane on a polyester support and a method of making the same, the membrane having particular utility as various types of reagent-containing test strips for use in analytical chemistry and medicinal diagnostics.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑬ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 44 38 381 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 44 38 381.9  
㉑ Anmeldetag: 27. 10. 94  
㉒ Offenlegungstag: 2. 5. 96

㉓ Int. Cl.<sup>8</sup>:  
**B 32 B 23/08**  
B 32 B 23/20  
B 32 B 5/18  
B 32 B 27/36  
B 29 C 41/00  
G 01 N 31/22  
// B29L 31/14

DE 44 38 381 A 1

㉔ Anmelder:  
Sartorius AG, 37075 Göttingen, DE

㉕ Erfinder:  
Beer, Hans, Dr., 37136 Waake, DE; Froese, Klaus,  
37181 Hardeggen, DE

㉖ Durch eine Trägerfolie aus Polyestern unterstützte mikroporöse Membran aus Cellulosenitrat

㉗ Die Erfindung betrifft eine durch eine Trägerfolie aus Polyester unterstützte mikroporöse, symmetrische Membran aus Cellulosenitrat und ihre Verwendung für die Herstellung trockener Reagenzien, insbesondere für Teststreifen in der Analytik und medizinischen Diagnostik, sowie ein Verfahren zur Herstellung der Membran.  
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine durch eine Trägerfolie aus Polyestern unterstützte mikroporöse Membran aus Cellulosenitrat zu schaffen, bei der die Membran ohne Anwendung von Hilfsstoffen zur Fixierung dauerhaft mit der Trägerfolie verbunden ist und keinen lateralen Migrationsgradienten aufweist. Eine weitere Aufgabe besteht darin, ein kostengünstiges Verfahren zur Herstellung einer derartigen durch eine Trägerfolie unterstützten Membran bereitzustellen.  
Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß das Membranpolymer ein Polymerblend aus Cellulosenitrat und Celluloseacetat darstellt und die Membran eine symmetrische Struktur besitzt. Die folienunterstützte Membran wird hergestellt durch Phaseninversion nach dem Verdunstungsverfahren, wobei dafür gesorgt wird, daß die Membran frei von Filterstaub ist.

DE 44 38 381 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine durch eine Trägerfolie aus Polyester unterstützte mikroporöse, symmetrische Membran aus Cellulosenitrat und ihre Verwendung für die Herstellung trockener Reagenzien, insbesondere für

5 An derartige durch Trägerfolien unterstützte Membranen werden besondere Anforderungen hinsichtlich ihrer Eigenschaften gestellt. So muß die Membran dauerhaft auf der Trägerfolie fixiert sein und darf sich auch bei der Weiterverarbeitung und Verwendung nicht von der Trägerfolie abgelösen. Während der gesamten  
10 Gebrauchszeit muß eine ausreichende und möglichst gleichbleibende Hydrophilie der Membran aufrecht erhalten werden. Andernfalls ist die Reproduzierbarkeit der Analysen- und diagnostischen Untersuchungsergebnisse nicht gewährleistet. Damit Analysen und diagnostische Untersuchungen schnell ablaufen und ihre Ergebnisse innerhalb kurzer Fristen verfügbar sind, müssen die folienunterstützten Membranen eine hohe laterale Migra-

15 tionsgeschwindigkeit für die zu testenden Flüssigkeiten aufweisen. Unter lateraler Migrationsgeschwindigkeit versteht man die Ausbreitung einer auf die Membran aufgetragenen Flüssigkeit parallel zur Trägerfolie. Sie wird in cm/min oder mm/min angegeben, weil die beispielsweise senkrecht entgegen der Schwerkraft gemessene Migrationsgeschwindigkeit mit der Zeit abnimmt.

Mit Trägerfolien unterstützte Membranen, die als trockene Reagenzien in der Analytik und diagnostischen Praxis verwendet werden, sind bekannt.

Die DE-A1 34 07 359 beschreibt durch Trägerfolien unterstützte Membranen, bei denen sich eine asymmetrische Membran direkt auf der makroskopisch glatten Trägerfolie aus Polyester befindet. Die Trägerfolie wird mit einer Gießlösung eines Membranpolymeren aus Polyamiden, Polyethercarbonaten, Polyacrylnitrilen oder Polyurethanen beschichtet und nach dem Fällbadverfahren durch Phaseninversion auf der Trägerfolie ausgefällt. Nachteilig ist die unzureichende Haftung der Materialien. Bei derartigen asymmetrischen Membranen befinden sich die Poren mit den kleinsten Durchmessern auf der der Trägerfolie abgewandten Seite und die Poren mit den  
25 größten Durchmessern auf der zur Trägerfolie gerichteten Seite. Die asymmetrische Membranstruktur führt innerhalb der Membran zu einem lateralen Migrationsgradienten für auf die Membran aufgetragene Flüssigkeiten, die im Bereich der größeren Porendurchmesser schneller wandern als im Bereich der kleineren Porendurchmesser. Deshalb erhält man mit derartigen durch Trägerfolien unterstützte asymmetrische Membranen bei ihrer Verwendung als festes Reagenz verwaschene, ungenaue und schlecht reproduzierbare Abbildungen für die

30 nachzuweisenden Stoffe. Nach der DE-C2 40 09 186 versucht man, eine dauerhafte Fixierung der durch Phaseninversion nach dem Fällbadverfahren erzeugten asymmetrischen Membranen auf der Trägerfolie dadurch zu erreichen, indem man eine Trägerfolie mit eingestellten Oberflächeneigenschaften verwendet. Die Trägerfolie besteht aus einem bestimmten Polymerblend mit einer aufgerauhten Oberfläche und wird zusätzlich mit einer Antistatik-Lösung  
35 behandelt. Das Membranpolymer ist Polyurethan.

Aufgrund seiner guten Adsorptionseigenschaften, insbesondere gegenüber proteinhaltigen Materialien, stellt Cellulosenitrat ein bevorzugtes Membranmaterial für trockene Reagenzien dar. Weil sich aber offenbar aus Cellulosenitrat-Gießlösungen keine dauerhaft auf einer Polyesterfolie fixierten Cellulosenitratmembranen erzeugen lassen, beschreibt die EP-A2-0 421 235 eine poröse Membran aus Cellulosenitrat, die auf einer Trägerfolie aus Polyester auflaminiert ist. Das Haftvermögen zwischen der Trägerfolie aus Polyester und der Membran aus Cellulosenitrat ist nämlich so gering, daß die Membran mittels einer Klebstoffschicht auf der Trägerfolie  
40 fixiert werden muß. Nachteilig ist, daß von derartigen Klebstoffen mit zunehmender Lagerungszeit ein Verlust an Adsorptionsvermögen und Hydrophilie der Membranschicht ausgehen kann, weil die Klebstoffe häufig in die Membranstruktur migrieren und mit den zusätzlich in die Membran eingebrachten Netzmitteln reagieren. Solche mit Klebstoffen auf Trägerfolien laminierten Membranen sind außerdem nur über kostenintensive  
45 Mehrstufenverfahren herstellbar.

Eine Laminierung von Cellulosenitratmembranen allein unter Anwendung von Wärme und Druck ist nicht realisierbar, weil dabei keine dauerhafte Fixierung der Membran auf der Trägerfolie zu erreichen ist und dabei außerdem eine teilweise Kompaktierung der Membran eintreten könnte, was zu einem Verlust an Migrationsgeschwindigkeit führen würde.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine durch eine Trägerfolie aus Polyester unterstützte mikroporöse Membran aus Cellulosenitrat, insbesondere zur Verwendung als trockenes Reagenz, zu schaffen, bei der die Membran ohne Anwendung von Hilfsstoffen zur Fixierung dauerhaft mit der Trägerfolie verbunden ist und keinen lateralen Migrationsgradienten aufweist. Eine weitere Aufgabe besteht darin, ein kostengünstiges  
50 Verfahren zur Herstellung einer derartigen durch eine Trägerfolie unterstützten Membran bereitzustellen.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß das Membranpolymer ein Polymerblend aus Cellulosenitrat und Celluloseacetat darstellt und die Membran eine symmetrische Struktur besitzt. Die folienunterstützte Membran wird hergestellt durch Phaseninversion nach dem Verdunstungsverfahren, wobei dafür gesorgt wird, daß die Membran frei von Filterstaub ist.

Es wurde gefunden, daß eine dauerhafte Fixierung einer Cellulosenitratmembran auf einer Trägerfolie aus Polyester erreicht wird, wenn ein Membranpolymer verwendet wird, das ein Polymerblend aus Cellulosenitrat mit geringen Anteilen an Celluloseacetat darstellt. Überraschenderweise ist die Affinität des Polymerblends gegenüber Polyesterfolien dabei so groß, daß auf jedwede Vorbehandlung der Folien und auf die Verwendung von Hilfsstoffen oder Hilfsmaßnahmen zur Fixierung verzichtet werden kann. Dadurch, daß die Membran direkt  
65 auf der Trägerfolie fixiert ist, wird die Gefahr der Migration von Fremdstoffen in die Membran von vornherein ausgeschlossen. Es wurde außerdem gefunden, daß bei den erfindungsgemäß verwendeten geringen Anteilen an Celluloseacetat im Blend die für trockene Reagenzien erwünschten Eigenschaften des Cellulosenitrats, wie gute Adsorptionsfähigkeit gegenüber Proteinen, erhalten bleiben. Der Anteil an Celluloseacetat im Polymerblend

beträgt zwischen 0,5 und 10 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 1 und 5 Gew.-%.

Dadurch, daß die Membranen eine symmetrische Struktur besitzen, weisen die erfindungsgemäßen Membranen keinen lateralen Migrationskoeffizienten auf, sondern die auf die Membran aufgetragenen Flüssigkeiten wandern mit annähernd gleichen lateralen Migrationsgeschwindigkeiten senkrecht zur Membrandicke. Bei Verwendung der erfindungsgemäßen Membranen als trockene Reagenzien werden deshalb scharfe Abbildungen der nachzuweisenden Stoffe von hoher Reproduzierbarkeit erhalten.

Es wurde außerdem gefunden, daß für das Auftreten unscharfer und schlecht reproduzierbarer Abbildungen an nachzuweisenden Stoffen sogenannter Filterstaub verantwortlich ist, der häufig im Oberflächenbereich der Membranen anzutreffen ist. Der Filterstaub bildet sich bei der Herstellung der Membranen aus nichtmembranbildenden Anteilen der eingesetzten kommerziellen Rohstoffe, die hauptsächlich aus niedermolekularen Cellulosederivaten bestehen. Die Tendenz zur Bildung von Filterstaub ist besonders bei Membranen mit großen Porendurchmessern zwischen 0,45 und 15 µm ausgeprägt, die bevorzugt für trockene Reagenzien eingesetzt werden, da die laterale Migrationsgeschwindigkeit mit zunehmender Porengröße ansteigt. Die erfindungsgemäßen Membranen zeichnen sich dadurch aus, daß sie staubfrei sind.

In einer speziellen Ausführungsform enthält die Membran zusätzlich ein Netzmittel. Die mit der Gießlösung in die Membran eingebrachte Netzmittelmenge ist so eingestellt, daß bei der Aufbringung von Nachweisreagenzien auf die Membran beispielsweise in Form von Punkten, Linien oder Giftern, gerade soviel an Nachweisreagenzien von der Membran aufgenommen wird, daß die Punkte, Linien oder Gifter äußerst scharf und exakt auf der Membran fixiert werden. Als vorteilhaft hat sich dafür ein Netzmittel erwiesen, das aus der Gruppe der Natriumalkansulfonate mit einer Kettenlänge der Alkane zwischen 12 und 18 Kohlenstoffatomen ausgewählt wurde, wobei die mittlere Kettenlänge 15 Kohlenstoffatome beträgt. Das Netzmittel kann auch nachträglich aus einer Lösung in die Membran eingebracht werden.

In Abhängigkeit von der Porengröße erreichen die erfindungsgemäßen Membranen laterale Migrationsgeschwindigkeiten für Wasser zwischen 26 mm/5 min (Porendurchmesser 0,45 µm) und 82 mm/5 min (Porendurchmesser 10 µm). Die Migrationsgeschwindigkeiten wurden bei vertikaler Saugrichtung analog DIN 53106 gemessen.

Die erfindungsgemäßen Membranen werden durch Phaseninversion nach dem Verdunstungsverfahren erzeugt und direkt auf der Trägerfolie abgeschieden. Dazu wird die unbehandelte Trägerfolie mit einer Gießlösung, die aus Cellulosenitrat und Celluloseacetat in Methylacetat, Ethanol und Butanol mit geringen Wasseranteilen besteht, beschichtet und durch Verdunstung der flüchtigen Stoffe die Phaseninversion zur Membranausbildung durchgeführt. Zur Erzeugung hydrophiler Membranen wird der Gießlösung das Netzmittel hinzugefügt. Das Verfahren beinhaltet Maßnahmen, die die Bildung filterstaubfreier Membranen sichern. Solche Maßnahmen sind nach der DE-C1 37 08 946 bekannt.

Die Trägerfolie besteht aus Polyestern, wobei unbehandelte optisch klare Trägerfolien aus Polyethylenterephthalat mit einer Dicke zwischen 50 und 175 µm, vorzugsweise zwischen 100 und 150 µm, bevorzugt sind.

Die Erfindung wird anhand der nachstehenden Fig. 1 und der Beispiele näher erläutert.

Dabei zeigt die Fig. 1 eine elektronenmikroskopische Aufnahme eines Schnittes durch eine nach dem Beispiel 1 hergestellte Membran mit einem mittleren Porendurchmesser von 8 µm.

Dabei zeigt die obere Abbildung die Membranoberseite, die der Trägerfolie abgewandt ist, und die untere Abbildung zeigt die Membranunterseite (Folienseite), die der Trägerfolie zugewandt ist. Das Vergrößerungsverhältnis beträgt 1 : 500. Die Trägerfolie selbst ist nicht sichtbar. Aus den Abbildungen geht die symmetrische Struktur der Membran hervor.

#### Beispiel 1

Eine Gießlösung wird hergestellt aus 8,8 Gew.-% Cellulosenitrat, 0,2 Gew.-% Celluloseacetat, 45,3 Gew.-% Methylacetat, 32,8 Gew.-% Ethanol und 12,9 Gew.-% Butanol-2 (zusammen 100 Gew.-%), der 9,2 Gew.-% Wasser bezogen auf die 100 Gew.-% hinzugefügt werden. Die Cellulosederivate wurden zuvor zur Abtrennung der nichtmembranbildenden, für die Filterstaubabscheidung verantwortlichen Substanzen durch Lösen in geeigneten Lösemitteln, wie Aceton und Methylenchlorid und Ausfällen durch Zugabe geeigneter Nichtlösemittel, wie Methanol und Wasser umgefällt. Die Gießlösung wird in einer gekapselten Ziehmaschine auf eine unbehandelte Trägerfolie aus Polyethylenterephthalat mit einer Schichtdicke von ca. 800 µm aufgetragen und bei Temperaturen zwischen 15 und 25°C werden die flüchtigen Stoffe zur Realisierung einer Phaseninversion verdunstet.

Es wurde eine Membran von symmetrischer Struktur und einer Porengröße von 8 µm erhalten.

#### Beispiele 2 bis 4

Eine Gießlösung wird hergestellt aus 8,8 Gew.-% Cellulosenitrat, 0,2 Gew.-% Celluloseacetat, 45,3 Gew.-% Methylacetat, 32,8 Gew.-% Ethanol, 12,9 Gew.-% Butanol-2 und 0,01 Gew.-% Natriumalkansulfonat mit einer mittleren Kettenlänge von 15 Kohlenstoffatomen (zusammen 100 Gew.-%), der je nach Porengröße zwischen 6,5 und 10 Gew.-% Wasser bezogen auf die 100 Gew.-% hinzugefügt werden. Die Cellulosederivate wurden zuvor zur Abtrennung der nichtmembranbildenden, für die Filterstaubabscheidung verantwortlichen Substanzen umgefällt. Es wird weiter wie in Beispiel 1 verfahren.

Es wurden Membranen von symmetrischer Struktur und Porengrößen zwischen 1 und 10 µm erhalten, die in der Tabelle angegebenen lateralen Migrationsgeschwindigkeiten aufweisen.

Tabelle

Beispiel	Wasser-Zusatz	mittlerer Poren- durchmesser	laterale Migrationsgeschwindigkeit für Wasser	
	[Gew.-%]	[ $\mu\text{m}$ ]	[mm/5min]	[mm/2min]
2	6,5	0,45	26	17
3	9,2	8	68	45
4	10	10	82	54

## Patentansprüche

1. Durch eine Trägerfolie aus Polyestern unterstützte mikroporöse Membran aus Cellulosenitrat, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran ein Polymerblend aus Cellulosenitrat und Celluloseacetat darstellt, eine symmetrische Struktur aufweist und sich direkt auf der Trägerfolie befindet.

2. Durch eine Trägerfolie unterstützte Membran nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymerblend zwischen 90 und 99,5 Gew.-% Cellulosenitrat und zwischen 0,5 und 10 Gew.-% Celluloseacetat enthält.

3. Durch eine Trägerfolie unterstützte Membran nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran hydrophil ist und ein Netzmittel enthält.

4. Durch eine Trägerfolie unterstützte Membran nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Netzmittel aus der Gruppe der Natriumalkansulfonate mit einer Kettenlänge der Alkane zwischen 12 und 18 Kohlenstoffatomen ausgewählt ist.

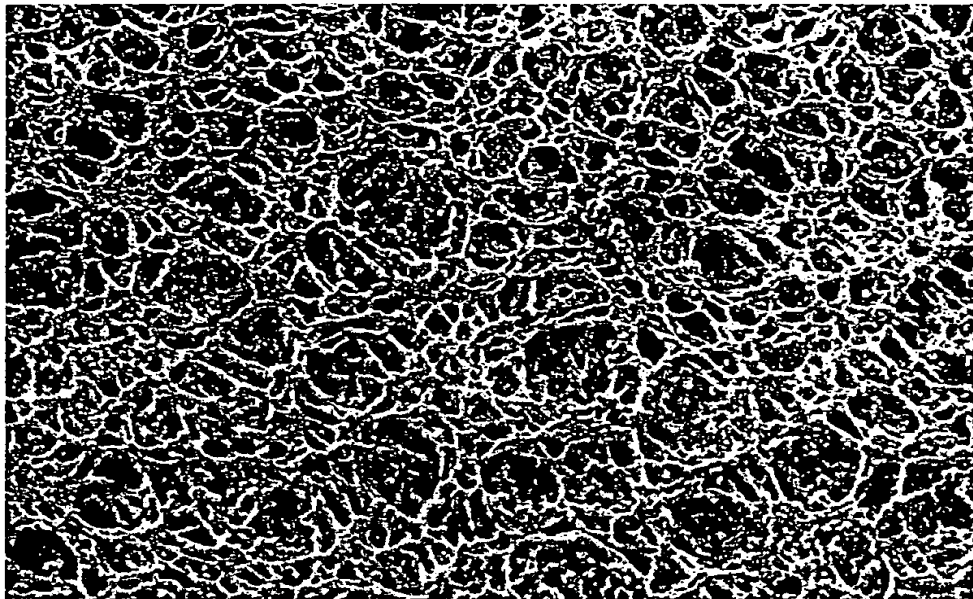
5. Verwendung der durch eine Trägerfolie unterstützten Membran gemäß der Ansprüche 1 bis 4 als trockenes Reagenz, vorzugsweise in Form von Teststreifen.

6. Verfahren zur Herstellung einer durch eine Trägerfolie aus Polyestern unterstützte mikroporöse Membran aus Cellulosenitrat nach den Ansprüchen 1 und 2 durch Beschichten der Trägerfolie mit einer Gießlösung und Durchführung einer Phaseninversion, dadurch gekennzeichnet, daß die Gießlösung hergestellt wird durch Zugabe von 6 bis 13 Gew.-% Wasser zu einer Lösung aus Cellulosenitrat, Celluloseacetat, Ethanol, Butanol und Methylacetat mit folgenden Anteilen in Gew.-% an der Lösung: 5 bis 15 für Cellulosenitrat, 0,5 bis 0,075 für Celluloseacetat, 20 bis 40 für Ethanol, 5 bis 15 für Butanol und dem Rest für Methylacetat, wobei das Cellulosenitrat und das Celluloseacetat als umgefällte Produkte eingesetzt werden und die Phaseninversion durch Verdunsten der flüchtigen Stoffe durchgeführt wird.

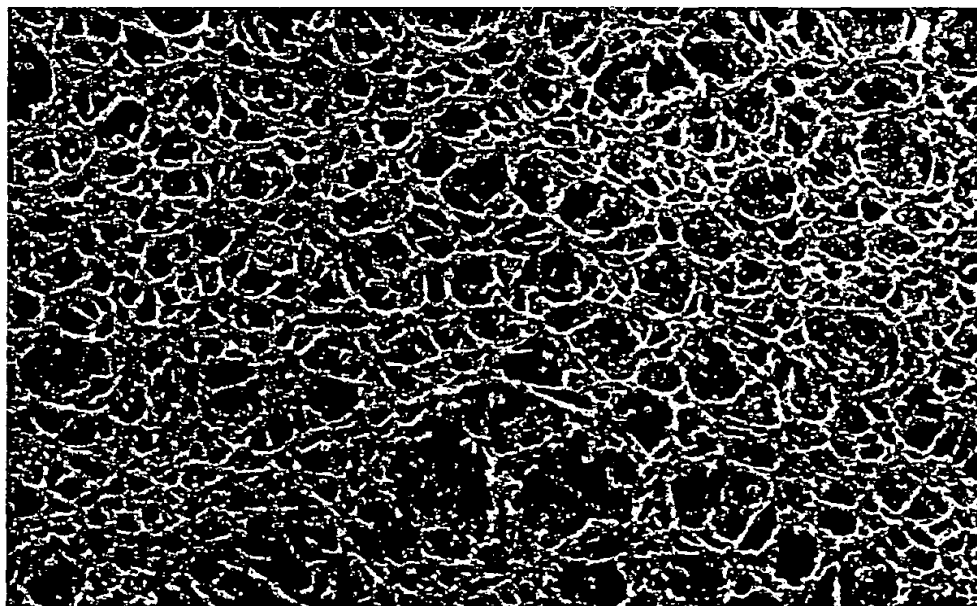
7. Verfahren zur Herstellung einer durch eine Trägerfolie aus Polyestern unterstützte mikroporöse Membran aus Cellulosenitrat nach den Ansprüchen 3 und 4 durch Beschichten der Trägerfolie mit einer Gießlösung und Durchführung einer Phaseninversion, dadurch gekennzeichnet, daß die Gießlösung hergestellt wird durch Zugabe von 6 bis 13 Gew.-% Wasser zu einer Lösung aus Cellulosenitrat, Celluloseacetat, Ethanol, Butanol, Netzmittel und Methylacetat mit folgenden Anteilen in Gew.-% an der Lösung: 5 bis 15 für Cellulosenitrat, 0,5 bis 0,075 für Celluloseacetat, 20 bis 40 für Ethanol, 5 bis 15 für Butanol, 0,01 bis 0,1 für Netzmittel und dem Rest für Methylacetat, wobei das Cellulosenitrat und das Celluloseacetat als umgefällte Produkte eingesetzt werden und die Phaseninversion durch Verdunsten der flüchtigen Stoffe durchgeführt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Netzmittel Natriumalkansulfonate mit einer Kettenlänge der Alkane zwischen 12 und 18 Kohlenstoffatomen verwendet werden.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen



Oberseite



Unterseite

**Figur 1**